

Use of 6-(Z) or 2-(Z) configurational 3,7,11-trimethyl-dodeca-2,6,10-trien-1-ols as bacteriostats in cosmetic products.

Patent number:	EP0126944
Publication date:	1984-12-05
Inventor:	KLEIN ERICH; BRUNKE ERNST-JOACHIM
Applicant:	DRAGOCO GERBERDING CO GMBH (DE)
Classification:	
- international:	A61K7/00; A61K7/32
- european:	A01N49/00, A61K7/40, A61K7/48C4D2
Application number:	EP19840104314 19840416
Priority number(s):	DE19833315058 19830426

Also published as:

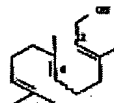
JP60064913 (A)
EP0126944 (A3)
DE3315058 (A1)
EP0126944 (B2)
EP0126944 (B1)

Cited documents:

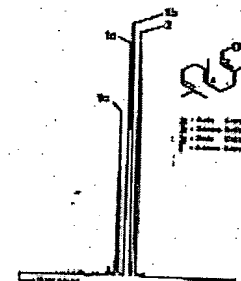
DE2728921
JP53091122

Abstract of EP0126944

1. Use of 6-(Z)- or 2-(Z)-configured 3,7,11-trimethyl- dodeca-2,6,10-triene-1-ols of formula 1, wherein the wavy line indicates geometric isomers, as a bacteriostat in cosmetic agents for the protection and care of human skin. see diagramm : EP0126944,P6,F2 a : 2-cis, 6-trans b : 2-trans, 6-cis c : 2-cis, 6-cis.



1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 32. 33. 34. 35. 36. 37. 38. 39. 40. 41. 42. 43. 44. 45. 46. 47. 48. 49. 50. 51. 52. 53. 54. 55. 56. 57. 58. 59. 60. 61. 62. 63. 64. 65. 66. 67. 68. 69. 70. 71. 72. 73. 74. 75. 76. 77. 78. 79. 80. 81. 82. 83. 84. 85. 86. 87. 88. 89. 90. 91. 92. 93. 94. 95. 96. 97. 98. 99. 100. 101. 102. 103. 104. 105. 106. 107. 108. 109. 110. 111. 112. 113. 114. 115. 116. 117. 118. 119. 120. 121. 122. 123. 124. 125. 126. 127. 128. 129. 130. 131. 132. 133. 134. 135. 136. 137. 138. 139. 140. 141. 142. 143. 144. 145. 146. 147. 148. 149. 150. 151. 152. 153. 154. 155. 156. 157. 158. 159. 160. 161. 162. 163. 164. 165. 166. 167. 168. 169. 170. 171. 172. 173. 174. 175. 176. 177. 178. 179. 180. 181. 182. 183. 184. 185. 186. 187. 188. 189. 190. 191. 192. 193. 194. 195. 196. 197. 198. 199. 200. 201. 202. 203. 204. 205. 206. 207. 208. 209. 210. 211. 212. 213. 214. 215. 216. 217. 218. 219. 220. 221. 222. 223. 224. 225. 226. 227. 228. 229. 230. 231. 232. 233. 234. 235. 236. 237. 238. 239. 240. 241. 242. 243. 244. 245. 246. 247. 248. 249. 250. 251. 252. 253. 254. 255. 256. 257. 258. 259. 260. 261. 262. 263. 264. 265. 266. 267. 268. 269. 270. 271. 272. 273. 274. 275. 276. 277. 278. 279. 280. 281. 282. 283. 284. 285. 286. 287. 288. 289. 290. 291. 292. 293. 294. 295. 296. 297. 298. 299. 300. 301. 302. 303. 304. 305. 306. 307. 308. 309. 310. 311. 312. 313. 314. 315. 316. 317. 318. 319. 320. 321. 322. 323. 324. 325. 326. 327. 328. 329. 330. 331. 332. 333. 334. 335. 336. 337. 338. 339. 340. 341. 342. 343. 344. 345. 346. 347. 348. 349. 350. 351. 352. 353. 354. 355. 356. 357. 358. 359. 360. 361. 362. 363. 364. 365. 366. 367. 368. 369. 370. 371. 372. 373. 374. 375. 376. 377. 378. 379. 380. 381. 382. 383. 384. 385. 386. 387. 388. 389. 390. 391. 392. 393. 394. 395. 396. 397. 398. 399. 400. 401. 402. 403. 404. 405. 406. 407. 408. 409. 410. 411. 412. 413. 414. 415. 416. 417. 418. 419. 420. 421. 422. 423. 424. 425. 426. 427. 428. 429. 430. 431. 432. 433. 434. 435. 436. 437. 438. 439. 440. 441. 442. 443. 444. 445. 446. 447. 448. 449. 450. 451. 452. 453. 454. 455. 456. 457. 458. 459. 460. 461. 462. 463. 464. 465. 466. 467. 468. 469. 470. 471. 472. 473. 474. 475. 476. 477. 478. 479. 480. 481. 482. 483. 484. 485. 486. 487. 488. 489. 490. 491. 492. 493. 494. 495. 496. 497. 498. 499. 500. 501. 502. 503. 504. 505. 506. 507. 508. 509. 510. 511. 512. 513. 514. 515. 516. 517. 518. 519. 520. 521. 522. 523. 524. 525. 526. 527. 528. 529. 530. 531. 532. 533. 534. 535. 536. 537. 538. 539. 540. 541. 542. 543. 544. 545. 546. 547. 548. 549. 550. 551. 552. 553. 554. 555. 556. 557. 558. 559. 560. 561. 562. 563. 564. 565. 566. 567. 568. 569. 570. 571. 572. 573. 574. 575. 576. 577. 578. 579. 580. 581. 582. 583. 584. 585. 586. 587. 588. 589. 590. 591. 592. 593. 594. 595. 596. 597. 598. 599. 600. 601. 602. 603. 604. 605. 606. 607. 608. 609. 610. 611. 612. 613. 614. 615. 616. 617. 618. 619. 620. 621. 622. 623. 624. 625. 626. 627. 628. 629. 630. 631. 632. 633. 634. 635. 636. 637. 638. 639. 640. 641. 642. 643. 644. 645. 646. 647. 648. 649. 650. 651. 652. 653. 654. 655. 656. 657. 658. 659. 660. 661. 662. 663. 664. 665. 666. 667. 668. 669. 670. 671. 672. 673. 674. 675. 676. 677. 678. 679. 680. 681. 682. 683. 684. 685. 686. 687. 688. 689. 690. 691. 692. 693. 694. 695. 696. 697. 698. 699. 700. 701. 702. 703. 704. 705. 706. 707. 708. 709. 710. 711. 712. 713. 714. 715. 716. 717. 718. 719. 720. 721. 722. 723. 724. 725. 726. 727. 728. 729. 730. 731. 732. 733. 734. 735. 736. 737. 738. 739. 740. 741. 742. 743. 744. 745. 746. 747. 748. 749. 750. 751. 752. 753. 754. 755. 756. 757. 758. 759. 760. 761. 762. 763. 764. 765. 766. 767. 768. 769. 770. 771. 772. 773. 774. 775. 776. 777. 778. 779. 780. 781. 782. 783. 784. 785. 786. 787. 788. 789. 790. 791. 792. 793. 794. 795. 796. 797. 798. 799. 800. 801. 802. 803. 804. 805. 806. 807. 808. 809. 810. 811. 812. 813. 814. 815. 816. 817. 818. 819. 820. 821. 822. 823. 824. 825. 826. 827. 828. 829. 830. 831. 832. 833. 834. 835. 836. 837. 838. 839. 840. 84




ALL INFORMATION CONTAINED HEREIN IS UNCLASSIFIED EXCEPT WHERE SHOWN OTHERWISE

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



 12

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG


 Anmeldenummer: 84104314.4


 Int. Cl.³: **A 61 K 7/00**
A 61 K 7/32


 Anmeldetag: 16.04.84



 Priorität: 26.04.83 DE 3315058


 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
 05.12.84 Patentblatt 84/49


 Benannte Vertragsstaaten:
 AT CH DE FR GB LI NL



 Anmelder: Dragoco Gerberding & Co. GmbH
 Dragocostrasse 1
 D-3450 Holzminden(DE)

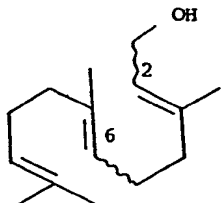

 Erfinder: Brunke, Ernst-Joachim
 Holbeinstrasse 6
 D-3450 Holzminden(DE)


 Erfinder: Klein, Erich
 Wiesenweg 50
 D-3450 Holzminden(DE)


 Vertreter: Patentanwälte Müller-Boré, Deufel, Schön,
 Hertel, Lewald, Otto
 Postfach 26 02 47 Isartorplatz 6
 D-8000 München 26(DE)


 Verwendung von 6-(Z)- bzw. 2-(Z)-konfigurierten 3,7,11-Trimethyl-dodeca-2,6,10-trien-1-olen als Bakteriostatikum in kosmetischen Produkten.


 Die 6-(Z)- bzw. 2-(Z)-konfigurierten 3,7,11-Trimethyl-dodeca-2,6,10-trien-1-ole der Formel 1, worin die geschlängelten Linien geometrische Isomere bedeuten, können als Bakteriostatikum in kosmetischen Mitteln zu Schutz und Pflege der menschlichen Haut eingesetzt werden, wobei die Verbindungen einzeln, als Gemisch oder in Kombination mit weiteren Bakteriostatika verwendet werden können.



1 a: 2-cis, 6-trans
 b: 2-trans, 6-cis
 c: 2-cis, 6-cis

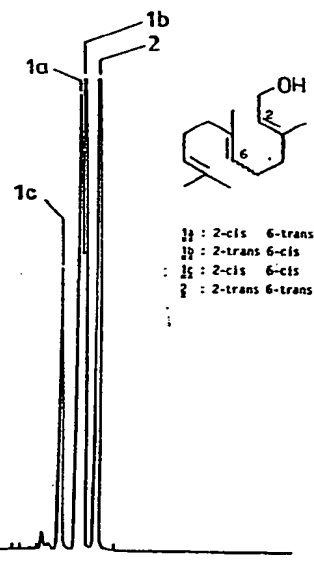
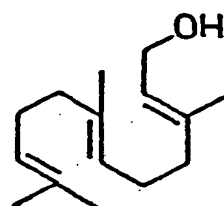
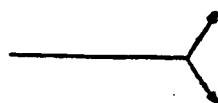
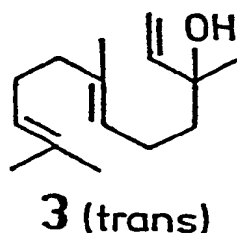
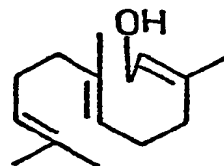


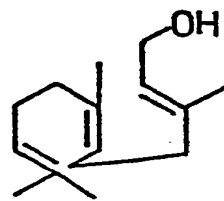
Abb. 1: Gaschromatogramm von synthetischem farnesol (Hewlett Packard HP 5, 25 m, WG 11)



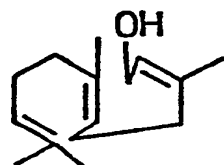
2 (trans,trans)
[(E),(E)]



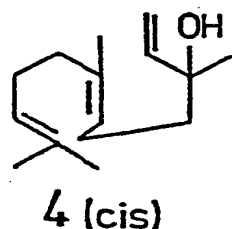
1a (cis,trans)
[(Z),(E)]



1b (trans,cis)
[(E),(Z)]



1c (cis,cis)
[(Z),(Z)]



In der Natur wurde bisher ausschließlich Farnesol (2) mit 2-trans,6-trans-Geometrie gefunden und als dessen Vorläufer das trans-Nerolidol (3) (Y.-R. Naves, Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des Sciences, 251, 900 (1968)). Die isomeren Sesquiterpenalkohole trans-Nerolidol (3) und cis-Nerolidol (4) sind durch Totalsynthese jeweils in hoher Reinheit zugänglich (V. Herout in Fragrance Chemistry (Herausgeber: E. Theimer), S. 226, Academic Press, New York 1982). Bei der in vitro-Allylumlagerung von trans-Nerolidol (3) (L. Ruzicka, Helv. Chim. Acta 6, 483 (1923)) entsteht ein Gemisch von 2 und dem 2-cis,6-trans-Isomeren 1a. Aus cis-Nerolidol (4) entsteht bei der Allylumlagerung ein Gemisch der Isomeren 1b und 1c. Die geometrischen Isomeren 1a, 1b und 1c sind bisher nicht als Naturprodukte, bzw. Bestandteil ätherischer Öle nachgewiesen worden. Aus einem technisch produzierbaren Gemisch der isomeren Nerolidole 3 und 4 wird durch Allylumlagerung ein Gemisch der 4 geometrischen Isomeren 2, 1a, 1b und 1c gebildet. Durch fraktionierte Destillation lassen sich Farnesol (2) und die nicht natürlichen Isomere 1a-c rein darstellen (R.D. Bates, D.M. Gale und B.J. Grunar, J. org. Chem. 28, 1086 (1963)).

Tabelle 1:

Vertikaler Diffusionstest, durchgeführt mit den geometrischen Isomeren des Farnesols und dem synthetischen Farnesolgemisch gegenüber Corynebacterium species, Staphylococcus epidermidis und Staphylococcus aureus

SG 511 bei unterschiedlichen Keimzahlen (KBE/ml)

| Testsubstanz | Konzentration | Anwendung | Corynebacterium
species
10 ⁴ 10 ⁶ KBE/ml | Staphylococcus
epidermidis
10 ⁴ 10 ⁶ KBE/ml | Staphylococcus
aureus SG 511
10 ⁴ 10 ⁶ KBE/ml |
|-----------------------------|---------------|---------------------------------|--|---|---|
| Substanz 1a
(cis,trans) | 0,3 % | 0,2 ml/
15,9 cm ² | 0 0 | 0-1 0-1 | 0 0 |
| Substanz 1b
(trans,cis) | 0,3 % | 0,2 ml/
15,9 cm ² | 0 0 | 0 0-1 | 0 0 |
| Substanz 1c
(cis,cis) | 0,3 % | 0,2 ml/
15,9 cm ² | 0 0 | 0 0-1 | 0 0 |
| Substanz 2
(trans-trans) | 0,3 % | 0,2 ml/
15,9 cm ² | 0 0 | 1-2 1-2 | 0-1 0-1 |
| Gemisch
2+1a+1b+1c | 0,3 % | 0,2 ml/
15,9 cm ² | 0 0 | 0-1 1-2 | 0 0 |
| Ethylalkohol | 96 % | 0,2 ml/
15,9 cm ² | 4 4 | 4 4 | 4 4 |
| als Kontrolle | | 15,9 cm ² | | | |

- 8 -
4

0126944

Tabelle 3:
Kontakt-Wachstumsindex von synthetischem Farnesol (1a+1b+1c+2) (0,3 %ig) bei 37°C und 90% relativer Luft-

feuchtigkeit

| Testsubstanz/ | Anwendung | Bakterienart | Kontakt-Wachstumsindex | | | | | |
|--------------------------|-----------------|-------------------------|------------------------|---|---|-----|----|------------|
| | | | 1 | 2 | 4 | 6 | 12 | 24 Stunden |
| 1a+1b+1c+2 | 0,2 ml/15,9 cm² | Staph. aureus
SG 511 | 0 | 0 | 0 | 0-1 | 4 | 4 |
| 1a+1b+1c+2 | 0,2 ml/15,9 cm² | Staph. epiderm. | 0 | 0 | 0 | 0-1 | 4 | 4 |
| 1a+1b+1c+2 | 0,2 ml/15,9 cm² | Corynebact.
spec. | 0 | 0 | 0 | 2-3 | 4 | 4 |
| 96 %iger
Ethylalkohol | 0,2 ml/15,9 cm² | Staph. aureus
SG 511 | | | | | | |
| | | Staph. epid. | | | | | | |
| | | Corynebact.
spec. | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 | 4 |

Beispiel 1

Gaschromatographische Charakterisierung der Farnesol-Isomeren 1a, 1b, 1c und 2

Produktgemisch dargestellt in Analogie zu L. Ruzicka, Helv. Chim. Acta 6, 483 (1923). Reine Isomere nach R.D. Bates et al., J. Org. Chem. 28, 1086 (1963).

Gaschromatograph: Hewlett-Packard HP 5

Trennsäule: 25 m, WG 11

Temperatur: 250°C

| | |
|--|----------|
| Retentionszeiten: cis-cis-Isomeres <u>1c</u> | 5.09 min |
| cis-trans-Isomeres <u>1a</u> | 5.57 min |
| trans-cis-Isomeres <u>1b</u> | 5.69 min |
| trans-trans-Isomeres <u>2</u> | 6.06 min |

Beispiel 2

Deodorant-Pumpspray

| | |
|-----------------------------------|---------------|
| Ethanol, 96 %ig | 79,00 |
| Neo-PCL-wasserlöslich (DRAGOCO) | 1,50 |
| Isomerengemisch <u>1a+1b+1c+2</u> | 0,30 |
| Parfümöl | 0,70 |
| Wasser | <u>18,50</u> |
| | <u>100,00</u> |

Beispiel 3

Deodorant-Stift

| | |
|--------------------------------------|-------|
| A. Ethanol, 96 %ig | 62,30 |
| Butylenglykol | 17,48 |
| Stearinsäure | 7,00 |
| Menthol | 0,02 |
| B. Wasser, entmineralisiert | 10,00 |
| Natriumhydroxid | 1,20 |
| C. Isomerengemisch <u>1a+1b+1c+2</u> | 0,50 |
| Parfümöl | 1,50 |

Die Mischungen A und B werden jeweils auf ca. 80°C erhitzt und unter Rühren vermischt. Nach leichtem Abkühlen (ca. 70°C) wird Mischung C zugegeben. Die Masse wird in Formen gegossen.

2. Verwendung der Verbindungen nach Anspruch 1 einzeln oder im Gemisch, gegebenenfalls auch mit der 2-trans-6-trans-Verbindung.
3. Kosmetische Mittel zur Desodorierung menschlicher Hautpartien, gekennzeichnet durch einen bakteriologisch wirksamen Gehalt von mindestens 0,15 % an 3,7,11-Trimethyl-dodeca-2,6,10-trien-1-olen nach Anspruch 1 oder 2.
4. Kosmetische Mittel nach Anspruch 3, gekennzeichnet durch einen Gehalt an 3,7,11-Trimethyl-dodeca-2,6-10-trie-1-olen nach Anspruch 1 oder 2 in Kombination mit weiteren Bakteriostatika.